

## ARCHITECTURES MOLÉCULAIRES : SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ

*Président de la section*

Joël MOREAU

*Membres de la section*

Mouâd ALAMI

Philippe BELMONT

Yves BERCHADSKY

Mireille BLANCHARD-DESCE

Adam DAICH

Florence DJEDAINI-PILARD

Pascal DUMY

Jean-Claude FIAUD

Yves GENISSON

Philippe JAUFFRET

Chantal LARPENT

Luc LEBEAU

Virginie LE BOULAIRE

Marc LEMAIRE

Emmanuel MAGNIER

Ange PANCRAZI

Jean-Marc PARIS

Jean-Paul QUINTARD

Jean-Charles QUIRION

Valérie ROUBAUD

L'industrie chimique demeure un des secteurs-clés de l'industrie française : elle est le deuxième producteur et le deuxième exportateur en Europe après l'Allemagne. Elle joue un rôle capital dans l'économie française et est parmi les premiers secteurs industriels en France, après celui de l'automobile, avec plus de 239 000 salariés et 1 163 entreprises de plus de 20 salariés. Avec un chiffre d'affaire de 93,7 milliards d'euros, au premier rang des secteurs exportateurs (55,1 milliards d'euros), elle représente 9,2% de l'emploi dans l'industrie.

L'industrie chimique se trouve placée dans un contexte d'évolution rapide et de restructuration. Les forts mouvements de cette industrie ont d'ailleurs amené le Ministère de l'Industrie à réunir en 2004 un groupe de réflexions stratégiques pour faire un diagnostic et des propositions pour l'avenir de l'industrie chimique. Le groupe a notamment souligné le rôle clé de la recherche et de l'innovation et la nécessaire mobilisation pour la protection de l'environnement. L'Union des Industries Chimiques (UIC) soulignait quant à elle les enjeux : « donner la priorité à l'innovation, se mobiliser pour préserver l'environnement, s'engager pour une meilleure connaissance des produits » et sa conviction que « l'industrie chimique est un atout pour la France et qu'il n'y aura pas de développement durable en France et en Europe sans la chimie ».

Dans un tel contexte d'internationalisation, d'intensification de la concurrence et d'évolution rapide des technologies, une recherche fondamentale forte est aujourd'hui plus encore nécessaire pour contribuer au développement d'une chimie qui intégrera le concept de développement durable. La chimie conserve cette caractéristique unique qui est son aptitude à induire des progrès pour la plupart des autres industries. Par sa créativité, par son adaptabilité, la chimie possède la capacité de proposer des solutions novatrices pour toutes sortes de problèmes en agriculture, en médecine, en pharmacie, en environnement, etc.

Le domaine de la chimie moléculaire apparaît crucial pour répondre aux enjeux précédents. Les développements fondamentaux importants devront cibler d'une part les méthodologies et les concepts de la synthèse : nouvelle réactions, synthèse multi-étapes, processus catalytiques, la chimie supramoléculaire et les processus d'auto-organisation, les nouveaux milieux et les nouvelles méthodes d'activation, l'hétérochimie et la chimie organométallique, les spectroscopies ; et cibler d'autre part la conception d'objets moléculaires pour des applications dans les domaines du vivant, des matériaux moléculaires, des nanosciences. Enfin le domaine de la chimie moléculaire contribuera également à l'émergence d'une chimie au service du développement durable.

## **1 – MÉTHODOLOGIES ET CONCEPTS DE LA SYNTHÈSE ORGANIQUE**

La chimie de synthèse représente un axe fondamental de la chimie organique. En effet et en premier lieu, elle est à la base de la chimie fine et ceci aussi bien au niveau de la recherche, du développement que de la production des différents produits. Les secteurs industriels

et économiques concernés sont nombreux incluant notamment la chimie médicinale, les cosmétiques, les arômes, les parfums et la chimie agro-alimentaire. La préparation d'objets nano- et macromoléculaires dont on sait qu'ils représentent à l'heure actuelle des objectifs économiques majeurs, est également incluse dans la chimie de synthèse.

### **1.1 NOUVELLES RÉACTIONS**

Le chimiste de synthèse dispose actuellement d'un éventail très large de méthodes qui pourrait laisser supposer que l'invention de nouvelles réactions n'est plus une priorité. Il n'en est rien, bien au contraire ; la découverte de nouvelles réactions n'a jamais été aussi souhaitable que de nos jours où les contraintes liées au respect de l'environnement et les exigences en matière de santé, de sécurité et d'efficacité sont devenues des priorités.

La complexité des molécules à synthétiser exige des transformations de groupements fonctionnels qui soient plus efficaces en termes de sélectivité (chimio-, régio-, stéréo- et énantiosélectivité). Un des thèmes à privilégier est le développement de méthodes de synthèse suffisamment sélectives pour éviter l'emploi de groupements protecteurs toujours consommateurs de matière, de solvants et amenant un surcoût d'étapes.

L'émergence de la synthèse haut-débit conduit aussi les chimistes à concevoir la transposition de réactions connues pour les rendre automatisables et généralisables à l'ensemble d'un groupement fonctionnel tout en minimisant les étapes de purification.

Les réactions chimiques menées dans l'eau ou les milieux réactionnels nouveaux (solvants ioniques ou supercritiques) vont obligatoirement nécessiter la description de nouvelles méthodes de synthèse.

La catalyse asymétrique basée sur l'emploi de métaux et de ligands moléculaires chiraux, a constitué une avancée majeure durant

les trois dernières décennies. Il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine. Actuellement l'organocatalyse qui évite l'utilisation de métaux offre un champ d'investigation considérable dans ce domaine.

Un des moyens pour augmenter l'efficacité d'une synthèse est de trouver des méthodes qui permettent la création de plusieurs liaisons ou la transformation de plusieurs groupements fonctionnels de façon « one-pot ». Les travaux dédiés aux processus cascade et aux réactions « multicomposants » sont particulièrement pertinents.

Enfin, il ne faut pas oublier de « revisiter » d'anciennes réactions et les améliorations qui peuvent y être apportées. Dans bien des cas cette démarche peut se révéler à l'origine de découvertes de première importance pour le chimiste de synthèse. C'est le cas de la réaction de métathèse où la découverte de nouveaux catalyseurs stables et facilement accessibles a conduit à des développements remarquables.

## 1.2 SYNTHÈSE MULTI ÉTAPES

La nécessité d'une recherche active en synthèse totale multi-étapes est liée à la découverte croissante de molécules actives de structures variées et complexes, aux impératifs économiques et aux nouvelles normes en matière de sécurité et d'environnement ; la synthèse requiert des développements dans la stratégie et les méthodes.

La synthèse totale multi-étapes soulève de nombreux problèmes méthodologiques. Elle s'appuie certes sur les méthodes préexistantes mais oblige constamment à développer de nouveaux outils en parfaite adéquation avec la stratégie adoptée. Elle constitue donc sur le plan fondamental un champ d'investigation très large dans lequel prendra forme la chimie de demain. De même notons la nécessité d'avoir des équipes de chercheurs (permanents et étudiants) de taille critique pour être compétitifs au niveau international.

Il faut également considérer qu'à l'école de la chimie, celle de la synthèse et tout particulièrement la synthèse totale multi-étape constitue une excellente formation pour les jeunes chercheurs incontestablement reconnue par le milieu académique et industriel.

## 1.3 PROCESSUS CATALYTIQUES

Cette proposition d'analyse ne concerne que la partie processus catalytique en synthèse organique fine. Il existe par ailleurs un vaste domaine d'applications de la catalyse dans l'énergie, la dépollution et la chimie de base. (section 14 essentiellement).

Deux approches distinctes sont utilisées dans les processus catalytiques appliqués à la chimie fine : la catalyse chimique utilisant des catalyseurs d'origine synthétique et la biocatalyse utilisant des catalyseurs d'origine naturelle (protéines en majorité).

### Catalyse chimique

L'utilisation de la catalyse en chimie fine et singulièrement la catalyse homogène est le domaine de développement parmi les plus dynamiques de la chimie. En cinq années, 2 prix Nobel ont été attribués pour cette spécialité (Noyori, Sharpless, Knowles en 2001 et Schrock, Grubbs et Chauvin en 2005) qui est au cœur des préoccupations de la section 12. M. H. Kagan a aussi obtenu le prix Franklin en 2005 pour ses travaux en catalyse asymétrique homogène. De fait ces dernières années, la très grande majorité des avancées en synthèse organique (nouvelles méthodes, nouvelles réactions nouvelles stratégies de synthèse) font intervenir des étapes de catalyse.

Les réactions de réduction sont maintenant relativement bien maîtrisées en catalyse. Cependant lors de synthèses multi-étapes l'utilisation d'hydrures dangereux ou toxiques est souvent nécessaire pour des raisons de facilité de mise en œuvre, et ou de compatibilité. De

nouvelles méthodes catalytiques de réduction possédant des spectres d'utilisation larges doivent être couvertes. De plus, dans le domaine de la réduction asymétrique, l'amélioration de la sélectivité et de l'efficacité et les « turn over » (TOF et TON), ainsi que la mise au point de la séparation et du recyclage des catalyseurs restent d'actualité. La réduction stéréosélective des noyaux aromatiques n'est pas un problème résolu malgré quelques avancées récentes.

D'autre part, les réactions d'oxydation restent difficiles voire impossibles pour un grand nombre de types de substrats et de nombreuses synthèses font encore intervenir des réactifs dangereux ou polluants en quantité stœchiométrique. Des systèmes catalytiques sélectifs doivent donc être découverts dans le domaine non chirale et en catalyse asymétrique.

La formation de liaisons C-C a reçu beaucoup d'attention ces dernières années mais il reste beaucoup à faire dans ce domaine pour l'ensemble des réactions (addition d'organométallique, réactions de cyclisation aldo et céto-lisation, etc.) même s'il existe déjà des résultats spectaculaires. L'utilisation de la méta-thèse d'alcènes nécessite toujours la recherche de catalyseurs plus sélectifs plus efficaces et plus stables. Des versions asymétriques des couplages d'aromatiques (accès à l'atropoisomère) et de la réaction de substitution nucléophile aromatique restent à proposer compte tenu des progrès qui ont été obtenus en version non chirale.

La création de liaison C-N asymétrique est un domaine non résolu, malgré les très fortes potentialités de synthèses de ce type de transformations. La catalyse organique émerge comme un nouvel outil conceptuel, largement issu des travaux des années 90 sur les « modèles d'enzymes ». Un effort particulier doit être fait dans ce domaine, une réflexion collective des acteurs de ce domaine devrait s'organiser.

Ces objectifs couvrent déjà un domaine très vaste, il en existe cependant probablement beaucoup d'autres. Enfin si l'amélioration des processus catalytiques et la découverte de nouveaux systèmes catalytiques sont à l'ordre du jour, les laboratoires impliqués en catalyse et

chimie fine doivent encore faire un effort pour se rapprocher d'un côté des équipes de chimie de coordination et d'autre côté des équipes de synthèses multi-étapes. Les interactions avec les chimistes de coordination sont anciennes et liées au fait que la plupart des avancées en catalyse requièrent la préparation et l'évaluation des propriétés des complexes organométalliques. La taille des équipes françaises (et plus largement européennes) ne permet pas d'y trouver simultanément des chimistes de coordination et des chimistes organiciens préoccupés de catalyse. Les deux communautés sont encore loin de coopérer de façon optimale.

## **Biocatalyse/biotransformation**

La biocatalyse et la biotransformation ont connu déjà beaucoup de succès qui se sont traduits par des applications industrielles que se soit pour des productions à l'échelle de plusieurs milliers de tonnes (industrie sucrière, pénicillines et céphalosporines en pharmacie, amino acides pour l'alimentation animale) ou pour des productions à petite échelle (stéroïdes en pharmacie). Une statistique récente montre qu'il y a plus de procédés industriels exploitant la biocatalyse que de procédés industriels exploitant la catalyse organométallique homogène.

Les progrès rapides du criblage, de la biochimie et de la biologie moléculaire permettent maintenant d'identifier, d'isoler et de modifier rapidement des enzymes. Ainsi il est possible par exemple de modifier la stabilité à la température ou au pH de la protéine ou de modifier la spécificité vis-à-vis du substrat. Les échelles de temps de développements d'étapes de biocatalyse ou de biotransformation sont comparables à celles observées pour des procédés purement chimiques ; alors que dans le passé les approches par biotechnologies n'étaient envisagées qu'en cas d'échec de l'approche chimique.

Ces technologies possèdent de nombreux avantages :

- conditions douces : la majorité des enzymes sont utilisées en dessous de 40° ; possibi-

lité de modifier des molécules fragiles ; économies d'énergie ;

- reproduction « illimitée » du catalyseur par fermentation : le coût peut être très bas ;

- évolution des enzymes par mutation du gène correspondant par plusieurs techniques de biologie moléculaire ;

- réactions généralement régio et stéréosélectives : Utilisées pour introduire ou contrôler la chiralité des molécules ; possibilité de modifier des molécules complexes ; réactions impossibles à réaliser par une méthode chimique ;

- certaines enzymes sont compatibles avec les solvants organiques ;

- effluents généralement faciles à traiter.

Les domaines les plus travaillés concernent les réactions d'hydrolyse (lipases, protéases, nitrilases/amidases, époxydes hydrolases) et les réactions de réduction (liaisons C=O, C=N) ; par conséquent, ce sont ceux qui ont le plus d'applications industrielles. Les domaines concernant la formation de liaisons C-O, C-N et surtout C-C ont été moins travaillés et demanderaient un effort plus soutenu.

Les chimistes organiciens se doivent donc d'être des acteurs dans ce domaine en proposant des réactions ou des molécules cibles aux biochimistes et en exploitant les possibilités de cette technique pour simplifier les processus de synthèse. De grandes sociétés pharmaceutiques ou chimiques telles qu'Aventis, BMS, DSM ou Lonza se sont engagées depuis longtemps dans cette démarche et l'utilisent à l'échelle industrielle. Ces sociétés s'appuient sur des laboratoires universitaires anglais, hollandais ou allemands qui se sont beaucoup investis dans ce domaine ; la situation française est très différente puisque le nombre de laboratoires de biocatalyse décroît de façon constante depuis quelques années pour tendre vers zéro, il est donc urgent de réagir pour corriger cette évolution qui va à l'encontre des besoins industriels. D'autant plus que ces besoins devraient encore s'accroître car les approches biotechnologiques sont une réponse pertinente aux problèmes soulevés par la mise en

place du développement durable. Les actions, pour être efficaces, doivent rassembler les compétences allant de la biologie moléculaire à la chimie organique en passant par l'enzymologie.

Les avancées de la catalyse et de la biocatalyse pourraient faire l'objet d'un effort de diffusion et d'illustration en synthèse organique si l'on veut que les synthèses proposées soient non seulement efficaces et rapides mais envisageables d'un point de vue écologique et économique.

## 1.4 HÉTÉROCHIMIE ET CHIMIE ORGANOMÉTALLIQUE

Ces domaines sont extrêmement liés (par exemple catalyse) et sont au cœur de la plupart des autres thématiques relevant de la synthèse organique en général et de celles relevant de la section 12 en particulier. Elles permettent d'induire des progrès aussi bien en synthèse totale qu'en catalyse ou dans l'élaboration de nouveaux matériaux dans une optique développement durable et écocompatibilité.

En hétérochimie (chimie des groupes 15 à 17), les nouvelles espèces hypervalentes, ou celles à « déficience électronique compensée » semblent très prometteuses. Elles constituent des outils originaux pour réaliser des transformations dans des conditions douces, que ce soit en synthèse asymétrique (oxydations, cyclopropanations, etc.), en catalyse acido basique aussi bien qu'en autocondensation dans l'élaboration de nouveaux matériaux. Dans ces différents domaines, l'iode, le soufre, le bismuth et surtout le phosphore apparaissent comme les éléments les plus en vue pour le court et le moyen terme.

L'émergence de ces « outils novateurs », s'accompagnera inmanquablement d'un développement des hétérochimies du fluor, du soufre, du phosphore et de l'azote dans le contexte plus conventionnel du « design » de nouvelles structures bioactives ou de l'élabora-

tion de nouveaux ligands aptes à réaliser des complexations sélectives ou à offrir des propriétés spécifiques en catalyse. Il est clair que dans ces dernières orientations, l'aspect synthèse énantiosélective devrait tenir une place majeure, avec une approche rationalisée des structures cibles.

Ce type de chimie devrait jouer un rôle prépondérant dans l'élaboration de nouveaux matériaux en optoélectronique. Ce devrait être le cas aussi pour la chimie des matériaux polymères plus conventionnels (polymères organiques, silicones) dans l'amélioration des procédés.

La chimie organométallique (chimie des groupes 1 à 14) est ici encore un outil indispensable de la synthèse organique, qu'il s'agisse de synthèse multi-étapes de molécules bioactives ou bien d'applications en catalyse dédiées à la chimie fine organique ou à l'élaboration de matériaux.

La chimie organométallique des groupes principaux, en usage stoechiométrique, devrait connaître les évolutions suivantes :

- la rationalisation de l'incidence de la nature des agrégats constituant les espèces organométalliques sur la réactivité de celles-ci et sur les sélectivités observées ;

- le parfait contrôle des stéréochimies dans les réactions impliquant ces réactifs avec un intérêt particulier pour les réactifs énantio-purs ;

- une prise en compte des aspects d'éco-compatibilité et de coût avec l'éventuel recyclage des réactifs (utilisation de milieux non classiques, de réactifs supportés, etc.) ;

- une diversification des champs d'application de réactifs déjà réputés pour leur efficacité (Li, B, Si, Sn, etc.) que ce soit pour des usages allant vers la synthèse de biomolécules ou vers celle de matériaux ;

La chimie organométallique des éléments de transition, devrait tendre vers une approche plus raisonnée de l'utilisation des éléments précités en se focalisant sur la compréhension des phénomènes (études mécanistiques fines), l'éco-compatibilité et le coût, avec une ouverture vers des métaux jusqu'ici peu utilisés.

Les versions stoechiométriques devraient concerner :

- des réactions mettant en jeu des métaux peu onéreux (par exemple mischmetal au lieu de samarium) et combinant des réactions bimétalliques ou polymétalliques « one pot » avec formation de liaisons en cascade ;

- une meilleure approche des mécanismes réactionnels dans le cas d'organométalliques dont l'utilisation est envisagée en catalyse (par exemple métaux nobles ou métaux bon marché et biocompatibles mais jusqu'ici peu utilisés en catalyse tels que le fer).

L'utilisation catalytique des organométalliques touchera bien évidemment tous les métaux de transition qui ont permis de développer la chimie organique moderne (Pd, Rh, Ru, etc.) avec certainement des réactions en cascade impliquant le cas échéant des systèmes bimétalliques dans la volonté de limiter au maximum les pertes de catalyseurs.

Une alternative sera probablement l'utilisation de métaux moins onéreux et présentant une meilleure éco-compatibilité.

Dans un cas comme dans l'autre, le couple métal de transition-ligand constituera bien évidemment l'entité clé qu'il conviendra d'adapter aux applications désirées, ce qui souligne la totale interdépendance entre hétérochimie et chimie organométallique.

## 1.5 CHIMIE SUPRA MOLÉCULAIRE ET AUTO-ORGANISATION

La chimie supramoléculaire et les processus d'auto-association permettent la conception d'objets nouveaux (le plus souvent des nano-objets) et la réalisation de systèmes élaborés. Ces objets et systèmes sont des pré-alables à l'obtention de nano-matériaux plus exploitables par l'intermédiaire de liaisons stables ou d'interactions faibles conduisant aux nanosciences et à la multiplicité en plein essor de leurs applications potentielles. Ce

domaine scientifique vaste et varié, bien représenté en France, peut-être illustré par quelques exemples :

**Les systèmes auto-assemblés** à partir de monomères chargés ou neutres peuvent conduire à des applications conventionnelles (dispersants ou agents de surface). Cependant la synthèse organique permet l'obtention de monomères originaux conduisant non seulement à des systèmes complexes ayant des propriétés complexantes avec parfois une grande sélectivité, des bactéricides, antiviraux ou des matériaux biocompatibles mais aussi des matériaux spécifiques (optique non linéaire, luminescence, conversion photovoltaïque). L'apport de la chiralité moléculaire dans le domaine des systèmes auto-assemblés tels que les cristaux liquides lyotropes ou thermotropes est également essentielle. De plus l'élucidation des mécanismes d'organisation et l'étude des propriétés qui en découlent restent des enjeux importants. Ainsi les systèmes auto-assemblés manquent encore d'un aspect prédictif pour les relations existant entre structure des éléments moléculaires de base et propriétés d'assemblage.

On peut classer les systèmes susceptibles d'améliorer **l'administration et le transport de médicaments** ou d'agents de contraste en 2 grandes catégories :

- les systèmes à libération contrôlée, le plus souvent à base de biomatériaux ou de systèmes auto-assemblés ;

- les systèmes permettant la vectorisation c'est-à-dire le passage transmembranaire soit par systèmes auto-associés (nanoparticules, nanosphères, micelles, vésicules, etc.) soit par des systèmes moléculaires (molécules cages par exemples).

La reconnaissance sélective se fait actuellement le plus souvent pour un type cellulaire ou tissulaire au travers de séquences peptidiques ou de ligands oligosaccharidiques. Dans tous les cas, il convient d'optimiser la furtivité des systèmes et le phénomène de reconnaissance tout en évaluant la toxicité de l'ensemble. La synthèse de vecteurs destinés à la transfection cellulaire, l'administration de pep-

tides par voie non parentérale ou le passage de la BHE restent par exemple, des enjeux importants.

**Les nanomachines.** Cette thématique est en plein essor depuis déjà une petite dizaine d'années. L'ATP synthétase peut être considéré comme un moteur rotatif naturel et il existe une forte analogie entre ce type de superstructure et l'obtention de moteurs moléculaires artificiels. On peut ainsi citer les moteurs rotatifs à base caténanes ou rotaxane, les navettes moléculaires constitués de rotaxanes « commutables » bi-polaires ou les muscles moléculaires, assemblages supramoléculaires de molécules (exemple de dimères de rotaxane) qui par simulation extérieure présentent un état dilaté et un état contacté. Les applications potentielles sont immenses : capteurs, pompes et valves nanométriques, commutateurs et actionneurs, libération contrôlée de principes actifs, etc. Les propriétés de ces assemblages supramoléculaires reposent le plus souvent sur un stimuli extérieur : réaction chimique, processus électrochimiques, irradiation lumineuse.

La chimie supramoléculaire est un continuum de la conception et la synthèse des molécules à la mise en œuvre et à la caractérisation des processus supramoléculaires et d'auto-associations. Ce domaine de la chimie est transdisciplinaire et se nourrit des échanges et rapprochements des chimistes, des physico-chimiques et physiciens. Ainsi le besoin de méthodes d'analyse spécifiques de systèmes complexes est toujours présent. La chimie supramoléculaire est de plus en plus bioinspirée (transfert d'électron, conversion d'énergie, propriétés catalytiques) avec une approche bottom-up. Même si les nanosciences et les nanotechnologies sont en plein essor, on aurait tort de restreindre la chimie supramoléculaire et l'auto-association à ces dernières. La chimie supramoléculaire reste dans le domaine de la création et la conception parfois « ex nihilo » d'entités et de nouveaux systèmes. Cette part de créativité fondamentale et l'aspect transdisciplinaire doivent être maintenus. Elle nécessite une chimie organique plus ou moins classique mais le plus souvent employée dans

des conditions expérimentales inhabituelles ou avec des exigences de sélectivité et de réactivité extrêmes.

## 1.6 NOUVEAUX MILIEUX ET NOUVELLES MÉTHODES D'ACTIVATION

Des milieux réactionnels alternatifs et de nouvelles méthodes d'activation ont récemment émergé en synthèse organique comme des outils de choix pour le développement de procédés plus efficaces et plus sélectifs. En permettant de limiter les effluents polluants, d'améliorer le transfert d'énergie et de réduire la dangerosité des processus, ces recherches sont propices au développement d'une chimie durable. La miniaturisation des procédés est une approche complémentaire qui souscrit à la même démarche d'optimisation réactionnelle et de réduction du risque.

Les composés à caractère fluoré fortement marqué sont à la fois hydrophobes et lipophobes. Ces propriétés remarquables ont permis de développer de nouvelles réactions catalytiques, telles que les réactions d'oxydation par l'oxygène, et de nouveaux types de réactions supportées. L'utilisation de réactifs ou de catalyseurs fluorés sans solvant fluoré ouvre de nouvelles perspectives. Dans ce contexte, le développement de nouvelles briques moléculaires perfluorées s'avère indispensable pour augmenter le potentiel de cette chimie. Les nouveaux milieux de réactions incluent les fluides supercritiques tels que le dioxyde de carbone dont la capacité à solubiliser des réactifs perfluorés offre en particulier des perspectives intéressantes. Les deux méthodes précédentes ont également donné naissance à de nouvelles méthodes de séparation. Les liquides ioniques possèdent des propriétés physico-chimiques modulables à façon, notamment à travers l'association cations/anions. Ils offrent par exemple la possibilité de recycler les catalyseurs métalliques homogènes et sont aussi capables de promou-

voir, voire de catalyser, certaines réactions chimiques. L'utilisation de leur version chirale pour induire l'asymétrie représente un potentiel quasiment inexploité.

Les méthodes d'activations alternatives comprennent les ultrasons et les micro-ondes. L'activation par cavitation à la base de la sonochimie a donné lieu à des avancées en chimie organométallique ainsi qu'en catalyse homogène et hétérogène. L'application de cette technique à de métaux typiquement moins réactifs, mais aussi moins onéreux, est une des pistes envisageables. L'activation par les micro-ondes s'est imposée comme une méthode très générale. D'avantage qu'un simple chauffage, ses effets électrostatiques ont permis de s'affranchir de l'utilisation de solvants organiques. La généralisation de ce procédé représente un axe particulièrement porteur.

Une propriété clé des systèmes microfluidiques est l'augmentation unique du rapport surface/volume. Elle a été exploitée en micro-réacteurs pour optimiser et diminuer la dangerosité de processus limités par les transferts de chaleur et de masse, mais aussi repousser les limites de certaines réactions. Le champ d'application potentiel des microsystèmes est extrêmement vaste, allant de l'électrochimie au transfert de phases.

Enfin l'avenir devrait tendre vers un décloisonnement de ces différentes approches et une maîtrise transversale de ces techniques. L'utilisation combinée de ces outils devrait en effet décupler leur portée et offrir des possibilités renouvelées.

## 1.7 SPECTROSCOPIES

Les progrès, et la réalisation même de la plupart des projets ambitieux des chimistes, sont conditionnés par les progrès nécessaires des techniques analytiques au sens le plus large. À quoi servirait par exemple de fabriquer aujourd'hui un nano réacteur, si on ne peut obtenir des détails sur la structure et la pureté



des produits formés à l'échelle du nano ou du pico. Les biologistes ont mieux compris que les chimistes les enjeux associés à cet aspect et ont poussé au développement de centres de recherches spécialisés, souvent en coopération avec des physico-chimistes ou des physiciens (SOLEIL, RMN Gigahertz, etc.). Un effort dans cette direction apparaît aujourd'hui nécessaire en chimie et peut se décliner en deux thématiques, la séparation et l'identification.

### Séparation, extraction, purification

Les diverses formes de chromatographie évoluent d'une manière extraordinaire. Les points aujourd'hui stratégiques comprennent les chromatographies chirales, GC, HPLC, CCM ou électrophorèse. Un point important est le couplage de ces diverses techniques avec des appareils analytiques. GC-MS et HPLC-MS bien sûr, mais également CCM jointe à la détection par ionisation de flamme (FID), GC-GC et l'analyse de traces, GC couplée à un détecteur d'émission atomique (AED). Plus récemment on remarquera le développement de nouvelles techniques de couplage LC-RMN et LC- RMN-MS avec les techniques d'ionisations multiples et l'accès aux très hautes masses. On assiste également à une évolution importante des méthodes d'extraction via les techniques de reconnaissance moléculaire et de chimie supra-moléculaire dont un bon exemple est fourni par les machines photosynthétiques ou les nouvelles générations d'extracteur utilisant les possibilités de reconnaissance moléculaire des glycoprotéines et autres macromolécules issues de la biologie.

Toutes ces techniques devraient être couplées avec des bases et des banques de données structurales qui font actuellement défaut.

Les points névralgiques dans ce domaine concernent les couplages réaction-séparation, réaction-extraction ou réaction-analyse pour le criblage haut débit et la chimie combinatoire, la chimie en milieux non classiques, solvants ioniques, supercritiques, perfluorés, etc. Les techniques d'étude des mélanges complexes restent également d'actualité, de même que

les méthodes d'analyses de traces en relation avec le contrôle qualité. Il apparaît hautement souhaitable de développer autant que possible l'interface avec les secteurs de l'instrumentation physico-chimique et méthodologique. Il conviendra de motiver les chimistes organiciens de synthèse pour contribuer activement à l'articulation de ces deux disciplines. Enfin, une mention particulière doit être faite au niveau de la cristallogénèse, technique un peu oubliée des chimistes, et qui pourtant rejoint les préoccupations des biochimistes lors de la purification d'édifices moléculaires très de grande taille.

### Identification

- C'est ici le royaume des spectroscopies et spectrométries. L'ensemble des méthodes RMN, IRTF, SM, RX et Chiroptiques est le plus souvent suffisant pour élucider les structures. Il est étonnant de voir que les développements dans ce domaine sont beaucoup moins importants qu'en biologie. Pourtant la complexité croissante des édifices étudiés et le besoin de techniques toujours plus précises et plus sensibles justifieraient un effort accru dans le développement de méthodes spectroscopiques spécifiquement adaptées aux exigences de l'élucidation de ces structures organiques. Il convient de rappeler que les techniques d'analyse par spectrométrie de masse et de fluorescence comptent parmi les méthodes les plus sensibles d'appréciation quantitative des molécules.

- Les évolutions de la RMN concernent l'étude des structures tridimensionnelles de molécules de plus en plus complexes. Les performances de la RMN du solide commencent à égaler celles de la RMN du liquide. L'étude des mélanges par analyse statistique en composantes principales, la RMN de la matière molle organisée ou non : membranes, cristaux-liquides, gels sont promises à des évolutions majeures. En émergence, on remarquera également le développement de l'analyse automatique, le couplage avec la modélisation moléculaire, le couplage avec la chromatographie liquide et la

spectrométrie de masse, la reconnaissance de forme par RMN en milieu organisé et le développement des cryosondes.

En spectrométrie de masse, les techniques de couplage sont en perpétuel renouvellement et doivent être développées, (microréacteurs, digesteurs etc.). Parallèlement les recherches sur les multiples méthodes d'ionisation doivent être poursuivies. Electrospray, maldi et autres méthodes de désorption-ionisation, MS-MS apportent des informations nouvelles et permettent d'aborder des molécules de tailles importantes grâce à l'apport des ions multichargés. L'automatisation grandissante des spectromètres IRTF et Raman, justifie le regain d'intérêt pour ces méthodes d'identification par le chimiste organicien. Ceci justifie un réel effort d'équipement dans ces domaines. Des résultats intéressants notamment dans l'étude d'associations supramoléculaires sont récemment apparus. On soulignera le développement des méthodes de dichroïsme circulaire vibrationnel pour la détermination des configurations absolues qui est un élément important dans toutes les sciences du médicament.

La diffraction des rayons X reste la méthode de choix en chimie structurale si on peut obtenir des monocristaux. L'équipement des laboratoires semble encore en retard par rapport aux besoins et un réel effort dans les techniques de cristallogenèse est indispensable.

Enfin une telle liste ne saurait être exhaustive sans rappeler l'évolution des techniques de microscopie de champ proche, STM et AFM. Les attentes de l'organicien sont ici la visualisation des atomes, dans l'espoir à terme de voir la chiralité par exemple.

Les développements nécessaires de ces techniques ne sauraient être efficace sans une recherche de qualité menée par des équipes spécialisées sur ces équipements mi-lourds. L'interface entre les laboratoires de synthèse et les physico-chimistes organiciens nécessite une harmonisation globale qui devrait être possible puisque certains grands centres français y sont parvenus.

## 2 – DESIGN D'OBJETS ET APPLICATIONS

### 2.1 2.1 MOLÉCULES POUR LE VIVANT

La section 12 a un rôle important à jouer dans la conception de nouveaux outils d'étude et de contrôle du vivant.

Dans le domaine très compétitif des puces, par exemple, qu'elles soient destinées à des applications en génomique, en protéomique ou encore en diagnostic, des avancées techniques importantes sont encore nécessaires pour améliorer les étapes de greffage, d'immobilisation et de détection/visualisation/quantification. Ceci est également vrai dans le domaine qui touche plus directement l'homme de la rue et qui concerne les micro-dispositifs d'analyse intégrés (« lab-on-a-chip »). L'impact socio-économique attendu de ces dispositifs de « point-of-care » est d'ores et déjà illustré par l'irruption récente, sur le marché, des kits personnels de dosage du glucose pour les diabétiques. On peut également mentionner l'arrivée imminente des kits de dosage de la protéine C dans le sang total qui permettront de surveiller l'évolution de désordres vasculaires, de la troponine I dans le plasma en cas de problèmes cardiaques, des immunoglobulines G<sub>1</sub> en cas d'infection cérébrospinale, etc. Avec l'évolution des technologies qui mènera à une amélioration des performances et à une baisse des coûts des dispositifs mis en œuvre, le concept devrait rapidement déborder du seul cadre de la santé humaine et des applications devraient voir le jour dans des domaines comme l'agro-alimentaire (dosage de dioxines ou de pesticides dans les aliments, etc.), l'environnement (dosage de tétracyclines dans des effluents contaminés, etc.), ou le contrôle anti-dopage, pour ne citer qu'eux.

Un autre niveau d'intervention de la section 12 concerne le suivi des biomolécules dans leur environnement naturel (cellule, organe ou organisme entier). La section est partie prenante dans l'évolution des différentes

techniques de spectroscopie vers l'imagerie (RMN-IRM, imagerie RPE *in vivo*, imagerie par spectrométrie de masse, etc.) par le biais de développements méthodologiques (synthèse de nouveaux agents de contraste, de sondes spécifiques, de nouveaux outils radio-isotopiques, etc.). Elle pourrait être également concernée par le devenir et la transformation de ces biomolécules dans l'environnement naturel (métabolome). Les recherches dans ce domaine sont encore balbutiantes et le problème de la détection/identification de quantités le plus souvent infimes de métabolites dans des milieux biologiques très complexes est loin d'être résolu de façon satisfaisante.

La vectorisation des molécules bioactives est également un domaine qui peut ressortir des compétences de la section 12. La conception de nouveaux vecteurs issus de la chimie supramoléculaire et des systèmes auto-organisés (liposomes, dendrimères, etc.) et de la chimie des matériaux moléculaires (nanocapsules, polymères biocompatibles/biodégradables, etc.) est très prometteuse. En effet, le secteur pharmaceutique est directement confronté à l'impact grandissant des agents thérapeutiques issus des biotechnologies et à la nécessité de trouver des formes d'administration qui permettent de préserver l'intégrité de ces principes actifs, souvent extrêmement fragiles, et de les acheminer jusqu'à leur site d'action.

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse constitue un des piliers de l'activité de la section 12. Leur application à de nouveaux modes de génération de diversité moléculaire doit concourir à la constitution de banques combinatoires de composés ou chimiothèques qui, par criblage, sont de nature à faire émerger de nouveaux outils moléculaires pour la biologie, ou des candidats médicaments.

## 2.2 MOLÉCULES FONCTIONNELLES, MATÉRIAUX MOLÉCULAIRES ET NANO OBJETS

- La conception à dessein de structures et architectures moléculaires pour des fonc-

tions variées (imagerie, détection, transport de charge, de photons, conversion photovoltaïque, affichage et stockage de l'information, etc.) basées sur des propriétés de reconnaissance ou des propriétés électroniques, optiques ou électro-optiques et leur mise en œuvre dans des dispositifs, nécessite de développer des synthèses d'architectures moléculaires de plus en plus élaborées et de structure adaptée. Les développements des méthodologies de synthèse évoqués précédemment montreront dans ce domaine un intérêt particulier pour permettre par la synthèse un ajustement de la structure moléculaire et une modulation des propriétés de ces entités moléculaires. La mise en œuvre de ces architectures fonctionnelles et l'élaboration de matériaux pour des applications qui touchent à la catalyse, l'extraction sélective, l'optique, l'électronique, etc. est un domaine où l'interaction avec la physique, les sciences des matériaux ou la biologie est essentielle. Le rôle du moléculiste ne se limite pas à la conception et à la synthèse d'une molécule fonctionnelle mais implique également la prise en compte du cahier des charges complet lié à l'application recherchée. Au-delà de la propriété moléculaire, il est essentiel de prendre en compte l'«intégration» de la molécule dans l'environnement réel applicatif. Ceci suppose d'adresser les problèmes de stabilité (voir stabilisation) environnementale et d'innocuité mais également d'intégrer le passage de la molécule isolée à celui du matériau, que celui-ci soit dur ou «mou» (systèmes vivants ou biomimétiques notamment). En effet les réponses (optiques, électroniques, optoélectroniques notamment) moléculaires ne sont pas *directement* transposables à l'échelle du matériau et les interactions intermoléculaires doivent impérativement être prises en compte de par leur influence sur la réponse à l'échelle macroscopique. Cet aspect d'ingénierie «supramoléculaire interactive» qui dépasse la simple notion du contrôle de l'organisation constitue un volet souvent négligé mais pourtant important en terme d'application. Cette dimension relève véritablement d'une approche «bottom-up». Enfin, il conviendra de développer des architectures porteuses d'informa-

tion (reconnaissance moléculaire, auto-assemblage, etc.) pour permettre un adressage de leurs propriétés individuelles ou un contrôle et un ajustement de leurs propriétés collectives. Il s'agira là de faire émerger et de développer une chimie moléculaire pour les nanosciences.

- Au niveau mondial, les nanosciences et les nanotechnologies constituent un secteur de recherches stratégique, extrêmement compétitif, en croissance rapide, avec un potentiel de développement économique considérable dans de nombreux domaines (chimie, matériaux, médecine, informatique, télécommunications, etc.). Erigées en priorité nationale par des pays comme les USA ou le Japon, les nanosciences et les nanotechnologies font l'objet de programmes de recherches dédiés et bénéficient d'investissements publics et privés importants. Au niveau européen, les nanosciences et les nanotechnologies sont identifiées parmi les axes prioritaires du prochain programme-cadre. Dans ce contexte, le réseau ERANET «NanoSci-ERA», piloté par la France, a pour objectif de coordonner les politiques nationales de recherche dans le domaine afin de préparer des appels d'offres communs. Partenaire ou pilote de plusieurs projets européens, la France est classée au cinquième rang mondial et au 2<sup>e</sup> rang européen derrière l'Allemagne en termes de nombre de publications dans le domaine des nanosciences. L'effort public dédié aux nanosciences et aux nanotechnologies s'est traduit par la mise en place de plusieurs programmes nationaux associant le ministère de la recherche le CNRS et le CEA et a permis la création de plates-formes et de réseaux régionaux et nationaux. En 2005, le GIP ANR a lancé un programme national en nanosciences et nanotechnologies s'appuyant sur le réseau R3N.

- Les nano-objets, développés par les chimistes, sont les briques élémentaires des nanosciences et nanotechnologies. La chimie de synthèse est une des pièces essentielles pour une approche «bottom-up» des nanosciences pour l'obtention de nano-objets à propriétés nouvelles et ciblées. Les enjeux de ce domaine sont basés sur une ingénierie moléculaire pour contrôler et moduler les propriétés d'architec-

tures moléculaires (ou macromoléculaires) dotées de fonctions variées (catalytique, reconnaissance, électronique, optique, etc.) et une ingénierie supramoléculaire pour assembler des objets moléculaires par des processus associant reconnaissance moléculaire et auto-assemblage. L'apport des chimistes de synthèse au domaine des nano-sciences est donc essentiel aussi bien au niveau nanoscopique qu'au niveau macroscopique (matériaux).

Parmi les nombreux domaines dans lesquels les nanosciences ont des retombées attendues importantes, les chimistes de la section 12 ont et devraient maintenir une contribution majeure dans les domaines suivants :

- nanomatériaux « intelligents » adaptatifs (matériaux multifonctions à propriétés couplées) : avec notamment le développement de méthodes d'élaboration de nanomatériaux fonctionnalisés selon des procédés de chimie supramoléculaire, par auto-assemblage ou auto-organisation, les catalyseurs nanométriques, la réalisation de nano-objets par assemblage molécule par molécule, les nanocomposants organiques et hybrides ;

- nanobiosciences : avec notamment la conception et le développement de nanoparticules fonctionnalisées (et ciblées) et leurs applications comme nanocapteurs *in vivo*, nanovecteurs ou encore comme support dans les tests diagnostic. La recherche de modes de synthèse et de fonctionnements « bio-inspirés » devrait permettre une avancée majeure dans ce domaine ;

- miniaturisation (changement d'échelle) : conception et utilisation de laboratoires sur puces (Labo on chip), microréacteurs avec les problèmes associés de microfluidique.

## 2.3 CHIMIE AU SERVICE DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

### Le développement durable

Si la notion de « Développement durable » (défini comme un développement qui satis-

fait aux besoins actuels sans compromettre ceux des générations futures) a été introduite en 1987 à l'ONU, ce n'est qu'en 1999 que l'OCDE a édicté les principes propres à la chimie. Ces principes doivent être le fil conducteur de toutes les recherches orientées vers la préparation de molécules. Dans ce contexte les laboratoires de la section 12 peuvent avoir un impact majeur. Le parcours des principes édictés permet de mettre en évidence le rôle crucial de nos laboratoires dans ce domaine :

### **Améliorer les conditions de réaction**

La mise au point de nouvelles méthodes de synthèse plus convergentes et plus sélectives permet de simplifier la purification du produit final tout en générant moins de déchets. Un exemple caractéristique est la synthèse du taxotère découverte par le laboratoire d'A. Greene.

L'utilisation de la catalyse, thème très largement développé dans notre section, est une réponse efficace puisqu'elle conduit généralement à une **amélioration de** la sélectivité et à une diminution des températures de réactions.

### **Nouvelles sources de matières premières**

L'exploration de la chimie de **molécules** venant des agro-ressources permettra de s'affranchir du « tout pétrole » avec l'avantage d'avoir des sources renouvelables moins toxiques pour la santé et l'environnement. Dans ce domaine les chimistes doivent collaborer avec les biochimistes et les biologistes moléculaires pour bénéficier des progrès rapides de la biotechnologie.

### **Réactifs**

De nouveaux réactifs moins dangereux que ceux utilisés dans le passé devront être proposés, un exemple récent de ce principe est le remplacement, dans de grands procédés, du

sulfate de méthyle (mutagène) par le carbonate de diméthyle moins cher et très peu toxique.

Si possible, ces nouveaux réactifs devraient être mis en œuvre dans des conditions catalytiques (ou au moins être conçus pour être facilement récupérables et recyclables).

### **Utilisation de procédés naturels**

La biocatalyse et la biotransformation ont souvent de meilleures efficacités et sélectivités que les méthodes chimiques. Ces techniques peuvent effectuer certaines modifications inaccessibles par la chimie, de part les conditions douces utilisées elles peuvent être appliquées à des molécules fragiles. Les chimistes de synthèse doivent mettre à profits les progrès significatifs réalisés par les biotechnologies qui permettent maintenant de mettre au point des procédés biotechnologiques aussi rapidement qu'un procédé chimique. Un succès récent de cette approche, est la synthèse biocatalysée de la chaîne latérale des statines, développée par DSM, qui a balayé toutes les synthèses chimiques utilisant des organo-métalliques stoechiométriques.

### **Accroître le choix de solvants**

La protection de l'environnement passera par l'utilisation de solvants moins volatils, les nombreuses études en cours sur les solvants liquides ioniques vont dans ce sens.

La protection de la couche d'ozone nécessite l'abandon des solvants fluoro chlorés, la mise au point de réactions en milieu aqueux ou en CO<sub>2</sub> super critique ont déjà eu des applications industrielles.

### **Conception de produits plus surs**

La conception de méthodes de chimie supportée efficaces et utilisables en synthèse parallèle permet de préparer de nombreux analogues de nouvelles molécules pour sélectionner par des études de toxicologie les produits les plus sûrs.

## **Diminuer la consommation énergétique**

Plusieurs technologies abordées ci-dessus (catalyse, biotechnologies, nouvelles sources de matières premières) permettront de diminuer la consommation énergétique.